

Brachytherapie im Vergleich mit Mikrowellenablation,
Radiofrequenzablation und Leberresektion bei der Behandlung
des hepatozellulären Karzinoms:
Auswertung ausgewählter veröffentlichter Studien

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Felix Thomas Schlegel
geboren am 22.12.1987 in Engelskirchen**

Gutachter

- 1. Prof. Dr. Peter Schlattmann, Jena**
- 2. Prof. Dr. Ulf Teichgräber, Jena**
- 3. Prof. Dr. Peter Wust, Berlin**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 24.11.2015

Abkürzungen

BT	Brachytherapie
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
exp	Exponentialfunktion
F	French
GHz	Gigahertz
Gy	Gray
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HR	Hazard Ratio
kg	Kilogramm
λ	Lambda
ln	Natürlicher Logarithmus
INR	International Normalized Ratio
LR	Leberresektion
MHz	Megahertz
MWA	Mikrowellenablation
MRT	Magnetresonanztomographie
OS	Overall Survival
RFA	Radiofrequenzablation
σ	Sigma
VAR	Varianz

Inhaltsverzeichnis

1. ZUSAMMENFASSUNG.....	6
2. EINLEITUNG.....	8
2.1 Leber	8
2.2 Lebertumoren.....	8
2.3 Child-Pugh-Score zur Einteilung des Grades der Leberzirrhose	8
2.4 Therapie von Lebertumoren	9
2.4.1 Brachytherapie	9
2.4.2 Mikrowellenablation	12
2.4.3 Radiofrequenzablation	14
2.4.4 Leberresektion.....	16
2.5 Statistik.....	18
2.5.1 Hazard-Wert und Hazard Ratio	18
3. ZIELSETZUNG.....	19
4. MATERIAL UND METHODEN	20
4.1 Auswahl der Studien	20
4.2 Berechnungen und Rechenwege.....	21
4.2.1 Berechnung des Durchschnittsalters	21
4.2.2 Berechnung der DurchschnittstumorgroÙe	21
4.2.3 Berechnung der Prozentwerte Child Pugh A, B, C	21
4.2.4 Exponentialverteilung als Grundlage zum statistischen Vergleich der Überlebenszeiten.....	22
4.2.5 Berechnung von Lambda	23
4.2.6 Berechnung der Varianz	24
4.2.7 Berechnung des Gesamt-Lambdawertes	24
4.2.8 Berechnung des Hazard Ratio	25
5. ERGEBNISSE	26
5.1 Übersichtstabellen.....	26
5.2 Vergleich Brachytherapie mit Mikrowellenablation	29
5.3 Vergleich Brachytherapie mit Radiofrequenzablation	30
5.4 Vergleich Brachytherapie mit Leberresektion	31
5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	32
6. DISKUSSION	33
6.1 Methodische Probleme	33
6.1.1 Nicht miteinbezogene Studien.....	33

6.1.2 Berechnungen	33
6.1.3 Messungenauigkeit.....	33
6.1.4 Sprache der Studien	33
6.2 Einflussfaktoren auf die Ergebnisse	34
6.2.1 Anzahl der Studien	34
6.2.2 Anzahl der Patienten.....	34
6.2.3 Alter der Patienten.....	35
6.2.4 Durchmesser	35
6.2.5 Leberzirrhose (Child-Pugh-Score).....	35
7. SCHLUSSFOLGERUNG.....	37
8. LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS	38
9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	43
10.TABELLENVERZEICHNIS	43
11. FORMELVERZEICHNIS	43
12. ANHANG	44
12.1 Ehrenwörtliche Erklärung.....	44
12.2 Danksagung	45

1. Zusammenfassung

Zur Behandlung von primären und sekundären malignen Tumoren der Leber stehen neben der chirurgischen Leberresektion (LR) seit mehreren Jahren verschiedene interventionelle Therapieverfahren zur Verfügung, welche besonders bei nicht resektablen Tumoren zum Einsatz kommen.

Zu diesen Verfahren zählen unter anderem die tumorablativen Verfahren der Mikrowellenablation (MWA) und die Radiofrequenzablation (RFA) sowie die im Afterloading Verfahren durchgeführte Brachytherapie (BT).

Da nach aktueller Studienlage keine klare Aussage darüber gemacht werden kann, ob BT den anderen Therapieverfahren in Hinblick auf den Hazard-Wert bzw. die momentane Sterberate und den Hazard Ratio über-/unterlegen oder gleichzusetzen ist, ist es das Ziel dieser Arbeit der Beantwortung dieser Frage näher zu kommen.

Dazu wurden insgesamt 36 Studien zu BT, MWA, RFA und LR ausgewertet und miteinander verglichen. Es wurden die einzelnen momentanen Sterberaten bzw. Hazard-Werte sowie die gesamte Hazard-Werte berechnet und die Hazard Ratios gebildet. Die verschiedenen Studien wurden anhand der Hazard Ratios indirekt miteinander verglichen. Darüber hinaus wurden Durchschnittswerte von weiteren Parametern wie Tumorgröße und Alter der Patienten berechnet und mit in die Diskussion einbezogen.

Das Ergebnis zeigt höhere gesamte Hazard-Werte (BT: 0,66; MWA: 0,175; RFA: 0,201; LR: 0,253) und schlechtere Hazard Ratios (BT/MWA: 3,77; BT/RFA: 3,28; BT/LR: 2,61) bei der BT im Vergleich zu den anderen Therapieverfahren, die aber wahrscheinlich eher darauf zurückzuführen sind, dass die Gruppe der mit BT behandelten Patienten in mehreren Punkten einen durchschnittlich schlechteren Gesundheitszustand hatte als die mit MWA, RFA und LR behandelten Patientengruppen.

Außerdem standen zur Brachytherapie die wenigsten Studien zur Verfügung was ebenfalls einen großen Einfluss auf das Ergebnis hatte (BT: 3, MWA: 8; RFA: 19; LR: 6 Studien). Brachytherapie kann also nicht grundsätzlich als den anderen Methoden unterlegen dargestellt werden.

Auf Grund dieses Ergebnisses und der Tatsache, dass nur sehr wenige Studien zur BT zur Verfügung stehen, sollte die BT häufiger diskutiert, und auch als mögliche Alternative bei der Behandlung von Lebertumoren genannt werden.

2. Einleitung

2.1 Leber

Die Leber ist bei einem Gewicht von 1,0-1,5 kg eines der wichtigsten Stoffwechselorgane des menschlichen Körpers. Besonderes Merkmal ist dabei ihre duale Blutversorgung über die Arteria hepatica sowie der Pfortader, aus welcher ca. 70% des Blutflusses durch die Leber kommen. Anhand ihrer Blutversorgung kann die Leber in acht Segmente unterteilt werden, welche besonders bei einer Leberresektion eine Rolle spielen (Baenkler et al. 2010).

2.2 Lebertumoren

Die häufigsten malignen Tumoren der Leber stellen Metastasen von extrahepatischen Tumoren dar. Primäre maligne Lebertumoren sind dagegen seltener. Bei diesen handelt es sich hauptsächlich um Cholangiokarzinome, Sarkome, Hepatoblastome sowie das in dieser Arbeit behandelte hepatozelluläre Karzinom (HCC). Das HCC entsteht dabei meist bei schon bestehender Leberzirrhose. Risikofaktoren sind unter anderem chronisch aktive Hepatitis B und C sowie Hämochromatose. Ist bei einem HCC keine kurative Resektion möglich, so besteht eine schlechte Prognose (Baenkler et al. 2010).

2.3 Child-Pugh-Score zur Einteilung des Grades der Leberzirrhose

Die Child-Pugh-Klassifikation ist eine Methode, mit welcher man die Leberzirrhose nach Schweregrad in drei verschiedene Stadien A, B und C einteilen kann. Dabei fließen folgende Parameter mit in die Bewertung des Grades der Leberzirrhose ein: Aszites, Enzephalopathie, Serum-Bilirubin, International Normalized Ratio (INR) und Serum-Albumin (Baenkler et al. 2010). Dabei hat das Stadium A die beste und Stadium C die schlechteste Prognose (Greten et al. 2010).

2.4 Therapie von Lebertumoren

2.4.1 Brachytherapie

Brachytherapie (BT) ist ein medizinisches Verfahren bei welchem mit Hilfe radioaktiver Substanzen Tumorgewebe zerstört wird. Dabei wird eine umschlossene radioaktive Strahlenquelle in die Nähe des Tumors gebracht, welcher zerstört werden soll. Dies erfolgt mit Afterloadinggeräten (Strnad 2010).

Als bildgebendes Verfahren zur Planung der Strahlentherapie wird die Computertomographie (CT) am häufigsten genutzt (Strnad 2010). Bei der CT-gesteuerten Brachytherapie wird ein Spiral-CT mit Kontrastmittel gemacht und anhand der gewonnenen Daten eine 3D-Dosimetrie durchgeführt. Es wird dabei am Tumorrand eine Zieldosis von mindestens 20 Gy angestrebt (Ricke 2004).

Die Brachytherapie kann interstitiell, intraluminal oder intrakavitär eingesetzt werden. Darüber hinaus ist auch eine oberflächliche Brachytherapie möglich. Die interstitielle Brachytherapie ist durch direkte Implantation der Strahlenquelle in den Tumor gekennzeichnet. Die Strahlenquelle kann dabei als temporäres Implantat vorübergehend in den Tumor implantiert werden oder als permanentes Implantat im Körper verbleiben. Am häufigsten wird das Afterloadingverfahren zur Applikation von Strahlenquellen in den Tumor eingesetzt (Strnad 2010). Um den Tumor zu erreichen werden Brachytherapiekatheter genutzt, durch welche anschließend eine Strahlenquelle, z.B. Iridium192, eingebracht wird. Es können so Dosen von über 50 Gy erzeugt werden (Helmberger 2010). Darüber hinaus kann die Brachytherapie als intraoperative Behandlungsmethode genutzt werden (Strnad 2010).

Als Strahlenquellen werden bei der Brachytherapie meist kombinierte Strahler, die Beta-Gamma Strahlen emittieren, genutzt. Die Strahlenquellen haben dabei eine Hülle aus Edelstahl, welche das Gewebe vor einer Überdosierung von Beta-Strahlen schützt, so dass meist nur die Gamma-Strahlung therapeutisch genutzt wird. Bei der Kontaktbestrahlung von oberflächlichen Tumoren werden dagegen Betastrahlen eingesetzt. Diese findet in der Ophtalmologie, der Dermatologie und bei der intravaskulären Therapie Anwendung (Strnad 2010).

Indikation für die Anwendung der Brachytherapie sind besonders Tumoren von kleiner und mittlerer Größe, welche zugänglich für Applikationen sind. Die Indikation wird dabei meist bei Tumoren der Prostata, bei gynäkologischen Tumoren, bei Tumoren der Mamma sowie bei Tumoren im Bereich von Kopf, Hals und Anus gestellt. Allerdings sollte die Anwendung der Brachytherapie mit dem allgemeinen Therapiekonzept abgestimmt werden. Die Brachytherapie kann unter bestimmten Umständen alleine oder aber auch in Kombination mit anderen Therapiemaßnahmen durchgeführt werden (Strnad 2010).

Vorteil der Brachytherapie ist die geringe Abhängigkeit von der Tumorgroße (Helmberger 2010). Auch spielt hier der kühlende Effekt (Heat-Sink-Effekt) der Blutgefäße des Tumors nur eine geringe Rolle, da hier nicht Hitze wie bei der Radiofrequenzablation (RFA), sondern Strahlen therapeutisch genutzt werden (Helmberger 2010). Schmerzen durch Hitzeentwicklung wie bei der RFA treten bei der Brachytherapie nicht auf (Helmberger 2010). Bei der CT-gesteuerten Brachytherapie ist eine exakte Dosimetrie erreichbar, auch können bei diesem Verfahren Tumoren in der Nachbarschaft der Hepatikusgabel und bei Infiltration von Pfortaderästen durchgeführt werden (Ricke 2004).

Vielen Kliniken steht eine BT-Einheit zur Verfügung. Die Kosten für eine Behandlung mit BT sind dabei verhältnismäßig gering und bestehen hauptsächlich aus folgenden Materialien: 6F-Schleusen, BT-Katheter, ein Amplatzer-Draht und lokale Anästhesie.

Nachteil der BT Behandlung ist die Exposition von benachbarten Organen mit Strahlung. Hier sind besonders Gallenblase, Magen und Dünndarm gefährdet.

Als Komplikationen können dabei Strahlenulkus (bis hin zur Perforation und konsekutiver Operation), Strahlenenteritis, Cholangitis und Cholezystitis (bis hin zur Gallenblasenperforation) entstehen.

Wird durch Dosisreduktion versucht benachbarte Organe zu schützen, so kann das Risiko von Randrezidiven erhöht sein.

Bei intraoperativen Verfahren muss eine Laparotomie durchgeführt werden, was mit erheblicher Komorbidität verbunden sein kann (Ricke 2004).



Abbildung 1: CT gesteuerte Brachytherapie im Afterloading-Verfahren, über einen BT-Katheter wird eine Strahlenquellen in einen, mittig in der Leber liegenden, Tumor geführt. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Cho, Universitätsklinikum Jena)

2.4.2 Mikrowellenablation

Die Mikrowellenablation (MWA) ist ein thermoablatives Verfahren, welches dazu genutzt wird um Tumoren durch Hitzeeinwirkung zu zerstören (Hoffmann et al. 2012).

Es handelt sich dabei um ein erst seit kurzer Zeit in Europa verfügbares Verfahren (Helmberger 2010). Dabei werden unter Kontrolle von bildgebenden Verfahren wie CT, Magnetresonanztomographie (MRT) oder Ultraschall spezielle Mikrowellenantennen in das Tumorgewebe eingebracht. Mit Hilfe der Mikrowellenantennen wird nun ein elektromagnetisches Wechselfeld im Gewebe erzeugt, wodurch es zur Entstehung von Hitze kommt (Hoffmann et al. 2012). Erreicht werden dabei Ablationsvolumina mit einem Durchmesser von ca. 2 cm und einer Länge von 3-4 cm (Helmberger 2010).

Durch dieses elektromagnetische Wechselfeld werden in der Umgebung befindliche Dipol-Moleküle wie z.B. Wassermoleküle zu ständigem Richtungswechsel gebracht, wodurch diese in Bewegung geraten und es somit zur Entstehung von Wärme kommt (Hoffmann et al. 2012).

Aufgebaut ist ein System zur Mikrowellenablation aus Generator und Antenne sowie einem Koaxialkabel, welches beide verbindet. Dabei ist der Verlust der vom Generator über das Koaxialkabel zur Antenne transportierten Energie umso geringer je dicker das Kabel ist. Bei Kabeln mit einem zu geringen Durchmesser kann es so wegen eines zu großen Energieverlustes zu großer Hitzeentwicklung kommen, welche eine Gefahr darstellen kann. Die mit solchen Systemen produzierten elektromagnetischen Wellen haben Frequenzen von 915 MHz oder 2,4GHz (Hoffmann et al. 2012). Eingesetzt wird die MWA besonders bei Lebertumoren, aber auch bei Tumoren der Niere, Nebenniere, Lunge, Milz und Knochen (Hoffmann et al. 2012).

Der Vorteil der MWA liegt in den höheren Temperaturen welche im Zielgebiet entstehen als z.B. bei der Radiofrequenzablation (RFA). Dadurch sind eine geringere Ablationszeit und somit auch eine geringere Behandlungsdauer möglich. Zusätzlich werden durch die MWA größere Ablationszonen gebildet. Die MWA ist, anders als die RFA, nicht vom elektrischen Widerstand des Gewebes abhängig, wodurch die höheren Temperaturen erreicht werden.

Auch der Einfluss von durch die Ablationszone laufenden Blutgefäßen ist bei der MWA geringer (Hoffmann et al. 2012).

Das durch die Gefäße fließende Blut hat einen kühlenden Effekt, da es die Wärme aus der Ablationszone abtransportiert. Bei der MWA wird das Ablationsgebiet direkt von Mikrowellen erreicht und dadurch der kühlende Effekt des Blutflusses („Heat-Sink-Effekt“) vermindert. Dieser sogenannte "Heat sink Effekt" spielt besonders bei gut durchbluteten Organen wie Leber und Niere eine Rolle. Bei Verfahren wie die RFA, die mit Wechselstrom arbeiten, wird die Wärme dagegen durch Konduktion von der Elektrode in das umliegende Gewebe geleitet. Hier kann es zu einem größeren Temperaturverlust durch den Heat-Sink-Effekt kommen als bei der MWA (Hoffmann et al. 2012). Außerdem muss bei der MWA keine Neutralelektrode angebracht werden (Birth et al. 2010).

Als Nebenwirkungen sind Schmerzen, besonders bei kapselnahen Läsionen, bekannt.

Außerdem handelt es sich um ein kostenintensives System, da immer neue Antennen für jeden Patienten gebraucht werden.

2.4.3 Radiofrequenzablation

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist ein minimal invasives, thermoablatives Verfahren, welches zur Behandlung von Tumoren verschiedener Organe genutzt wird (Vogl 2011). Sie wird eingesetzt um mit Hilfe von Hitzeeinwirkung Tumorgewebe zu zerstören (Hoffmann et al. 2012). Die RFA ist dabei die am häufigsten genutzte und am weitesten verbreitete Methode zur perkutanen Tumorablation (Wiggermann et al. 2012). Eingesetzt wird die RFA besonders bei hepatozellulären Karzinomen (Wiggermann et al. 2012). Es lassen sich mit dieser Methode bis zu 5-7 cm große Koagulationsnekrosen erzeugen (Birth et al. 2010).

Ein RFA-System besteht aus einem Generator, einer Elektrode und ggf. einer Neutralelektrode (Wiggermann et al. 2012). Die Elektrode wird dabei als Nadelelektrode in das Tumorgewebe eingebracht (Birth et al. 2010). Zur richtigen Platzierung der Nadel wird dabei ein bildgebendes Verfahren z.B. CT oder MRT oder aber auch Ultraschall genutzt (Görich and Brambs 2001, Vogl 2011).

Dabei gibt es mono-, bi- und multipolare Verfahren, welche unterschiedliche Anzahlen an Elektroden nutzen (Birth et al. 2010). Zwischen den eingesetzten Elektroden wird dabei ein Stromfluss erzeugt (Vogl 2011). Eine Energieapplikation bei der RFA dauert 10-30 Minuten (Görich and Brambs 2001).

Der Generator erzeugt eine Wechselspannung, welche über die Elektrode in das Lebergewebe geleitet wird. Diese Wechselspannung verursacht eine Bewegung der in der Umgebung befindlichen Wassermoleküle, wodurch es zu Reibung und damit zur Entstehung von Wärme im Gewebe kommt (Wiggermann et al. 2012). Über thermische Konduktion wird die Wärme dann im Gewebe weitergeleitet (Hoffmann et al. 2012). Die stärkste Erwärmung entsteht dabei in der direkten Nähe der Nadelelektrode (Vogl 2011).

Koagulationsnekrosen können bei Temperaturen von über 60°C entstehen. Bei 90-100°C kommt es zu Karbonisierungen. An der Nadelelektroden spitze sollten deswegen Temperaturen von 90 +/- 2°C nicht überschritten werden (Görich and Brambs 2001).

Die RFA kann perkutan oder intraoperativ eingesetzt werden. Das perkutane Verfahren hat dabei wegen der minimal-invasiven Durchführung eine geringere Morbidität und Mortalität (Vogl 2011).

Indikationen zur Durchführung der RFA sind unter anderem HCC-Tumoren, welche nicht resektabel sind oder nicht operiert werden können sowie bei Patienten, die eine Operation ablehnen. Kontraindikationen sind unter anderem extrahepatische Metastasierung, Pfortaderthrombosen, Leberinsuffizienz und Thrombozytopenie (Vogl 2011).

Vorteil der RFA ist, dass man diese fast beliebig wiederholen kann (Birth et al. 2010), und auch dass es sich dabei um ein minimal-invasives Verfahren handelt.

Darüber hinaus ist die therapieassoziierte Morbidität an der Leber nur gering sowie die Effektivität der RFA hoch (Vogl 2011).

Nachteil der RFA ist der Einfluss des elektrischen Widerstandes des Gewebes. Steigt die durch RFA verursachte Temperatur im Gewebe, so steigt auch der elektrische Widerstand des Gewebes an. Es kommt so weniger Energie im Ablationsgebiet an, wodurch die Größe des Ablationsgebietes begrenzt wird (Hoffmann et al. 2012). Gleichzeitig muss darauf geachtet werden, dass es nicht zu einer zu großen Hitzeentwicklung im Gewebe kommt, da es sonst zu Karbonisierungsprozessen kommen kann, die ebenfalls den Widerstand senken (Birth et al. 2010, Hoffmann et al. 2012).

Zusätzlich kann bei der RFA der Wärmetransport im Gewebe durch Blutgefäße, die durch die Ablationszone ziehen, gestört werden, da diese einen kühlenden Effekt haben (Heat-Sink-Effekt). Dieser Heat-Sink-Effekt kann das Therapieergebnis beeinflussen (Hoffmann et al. 2012). Die RFA stellt ein sicheres Verfahren mit geringer Komplikationsrate dar. Komplikationen können punktionsbedingt z.B. als Hämatom oder Pneumothorax auftreten. Darüber hinaus kann es durch die elektrische Reizung oder durch die Hitzeentwicklung zum Auftreten von Schmerzen kommen (Birth et al. 2010). Weitere Komplikationen sind die Verschleppung von Tumorzellen und Abszessbildung. Die RFA hat eine Mortalitätsrate von 0,1-0,5 % (Wiggermann et al. 2012).

2.4.4 Leberresektion

Bei der Leberresektion handelt es sich um den Goldstandard zur Behandlung des HCC bei guter Leberfunktion (Haller 2008).

Voraussetzung für einen chirurgischen Eingriff an der Leber ist die genaue Untersuchung und exakte Planung der Operation. Wichtig sind dabei die anatomischen Gegebenheiten, besonders die Lagebeziehung des Tumors zu seinen Nachbarstrukturen sowie eine eventuelle Dissemination eines malignen Tumors. Auch die Lage des Tumors in Bezug zu den Lebervenen und den Portalgefäßen ist von Bedeutung. Da die Arterien, die bei der Blutversorgung der Leber eine Rolle spielen, bei einem Eingriff unterbunden werden müssen, ist auch deren Darstellung vor einem Eingriff wichtig.

Zur Beantwortung dieser verschiedenen Fragen stehen bildgebende Verfahren wie Sonographie, CT, MRT und Zöliakomesenterikographie zur Verfügung. Darüber hinaus muss vor einem Eingriff die voraussichtliche postoperative Leberfunktion eingeschätzt werden. Diese ist sowohl von der Größe des zu entfernenden Gewebes sowie vom Zustand der Leber abhängig.

Der Größe des funktionellen Leberanteils, welcher bei einer Operation entfernt wird, kann dabei berechnet werden. Die Bestimmung der Leberfunktion erfolgt dagegen durch die Messung von Bilirubin (konjugiert und nicht konjugiert), Gerinnungsfaktoren (Prothrombin, Fibrinogen, Faktor VII, Faktor X) und Albumin aus dem Blut. Als weitere Möglichkeit um eine Aussage zur Leberfunktion zum Beispiel bei einer Leberzirrhose machen zu können, kann man die Indocyaningrün-Clearance messen. Diese ist bei geschädigter Leber vermindert. Ist die Ausscheidung von Indocyaningrün verzögert, so kann dies eine Kontraindikation für eine Leberresektion bedeuten. Bei zu schlechter Leberfunktion oder zu geringem zu erwartenden postresektionellen Lebervolumen kann unter Umständen eine Leberresektion nicht durchgeführt werden. Aus diesem Grund sollte in solchen Situationen versucht werden die Bedingungen anzupassen.

Liegt der Tumor zu nahe an großen Blutgefäßen, so kann auch dadurch eine Resektion kontraindiziert sein. Durch Verfahren wie Chemoembolisation oder RFA kann der Tumor vor einer Operation so verkleinert werden, dass seine Nähe zu den Gefäßen abnimmt und eine Resektion möglich wird.

Ebenso kann das Lebergewebe zur Hypertrophie angeregt werden, wenn der Blutfluss zur Leber eingeschränkt wird. So kann die Bedingung für eine Resektion verbessert werden (Castaing et al. 2007).

Laut den Barcelona Clinic Liver Cancer Kriterien für Leberresektion muss bei Leberzirrhose der Child-Pugh-Score Grad A mit normalem Bilirubin gegeben sein. Darüber hinaus darf kein signifikanter portaler Hochdruck bestehen und es darf nur ein HCC Herd vorhanden sein (N'Kontchou et al. 2009).

Nachteil der chirurgischen Entfernung von Lebertumoren ist die Tatsache, dass es sich dabei um Eingriffe handelt, welche viele verschiedene Komplikationen als Folge haben können.

Wegen der Notwendigkeit der Abklemmung von Blutgefäßen während der Operation kann es zu Nekrosen des Lebergewebes kommen. Ebenso kann es während der Operation zu Verletzungen der Gallengänge und damit zum Beispiel zu einer Gallengangstenose führen.

Darüber hinaus können Blutungen auftreten. Bei Gabe von großen Mengen an Transfusionen kann es zu Hypothermie und Gerinnungsstörungen kommen (Castaing et al. 2007).

2.5 Statistik

2.5.1 Hazard-Wert und Hazard Ratio

Unter dem Hazard-Wert, der Hazard-Rate oder dem Hazard versteht man die momentane Sterberate einer Patientengruppe. Die Hazard-Rate wird auch als Parameter Lambda bezeichnet (Trampisch and Windeler 1997, Zwiener et al. 2011).

Beim Hazard Ratio werden zwei Hazard-Werte aus zwei verschiedenen Gruppen miteinander verglichen. Dabei wird aus zwei Hazard-Werten aus zwei Gruppen der Quotient gebildet. Dieser Quotient wird Hazard Ratio genannt und dient zum Vergleich der Überlebenszeiten der beiden Gruppen. Der Hazard Ratio gibt das relative Sterberisiko der einen Gruppe im Vergleich zu der anderen Gruppe an (Zwiener et al. 2011).

3. Zielsetzung

Bislang ist keine Studie verfügbar, welche eine klare Aussage über den Unterschied von Brachytherapie zu Mikrowellenablation, Radiofrequenzablation und Leberresektion im Hinblick auf die Hazard-Werte und Hazard Ratios macht.

Ziel dieser Arbeit ist es daher eine Aussage über die Unterschiede in Hinblick auf die Hazard-Werte bzw. momentanen Sterberaten und Hazard Ratios dieser Therapieverfahren im Vergleich mit Brachytherapie zu machen.

4. Material und Methoden

4.1 Auswahl der Studien

Die Suche nach geeigneten Studien erfolgte mit Hilfe von Citavi 3 und EndNoteX6 in verschiedenen online Datenbanken, dabei hauptsächlich bei Pubmed.

Als Stichworte wurden bei der Recherche unter anderem folgende Begriffe eingegeben: Brachytherapy, Microwave, Radiofrequencyablation, Surgery, Liver, HCC.

Dabei wurden Studien aus einem Zeitraum von 1995 bis 2012 mit einbezogen.

Es wurden nur Publikationen verwendend, welche mindestens einen englisch- oder deutschsprachigen Abstract enthielten.

Dabei mussten die Studien mindestens folgenden Kriterien entsprechen, um in dieser Arbeit mit berücksichtigt zu werden:

Ausschließlich Patienten mit HCC; Behandlung der Patienten mit BT, MWA, RFA oder LR; Case Series oder Vergleichsstudien; Angaben zum Durchschnittsalter der Patienten (mean/average age), Angaben zur Durchschnittstumorgroße (mean tumor size); Angaben zum Vorhandensein einer Leberzirrhose bzw. Verteilung der Patienten nach dem Child-Pugh-Score; Angabe einer Überlebensrate zu einem bestimmten Zeitpunkt (Overall Survival)

Bei den publizierten Studien zur BT im Afterloadingverfahren wurden aufgrund der geringen Anzahl die Kriterien zum OS gelockert: Bei der Studie von Colletini, Schnapauff et al. 2012 wurde zur Berechnung von Lambda der mean OS genommen, da keine Angaben zu einem Overall Survival (OS) vorhanden waren.

Wurde in Studien ein nicht in dieser Arbeit beschriebenes Therapieverfahren mit BT, MWA, RFA oder LR verglichen, wurde nur der Teil der Patienten berücksichtigt, welcher entsprechend mit BT, MWA, RFA oder LR behandelt wurde.

4.2 Berechnungen und Rechenwege

4.2.1 Berechnung des Durchschnittsalters

Zur Berechnung des Durchschnittsalters wurden von jeder Studie die Anzahl der Patienten mit dem für die jeweilige Studie angegebenen Durchschnittsalter multipliziert. Die so für jede Studie erhaltenen Werte wurden addiert und anschließend durch die Gesamtanzahl der Patienten aller Studien des jeweiligen Therapieverfahrens geteilt.

Es wurde also das gesamte arithmetische Mittel des Durchschnittsalters aus allen Studien zu einem Therapieverfahren mit folgender Formel gebildet (Weber 1986):

$$\bar{x} = \frac{n_1 * \bar{x}_1 + n_2 * \bar{x}_2 + n_3 * \bar{x}_3 + \dots + n_n * \bar{x}_n}{n} \quad (1)$$

n = Anzahl der Patienten; x = arithmetisches Mittel der einzelnen Studie

4.2.2 Berechnung der Durchschnittstumorgroße

Zur Berechnung der Durchschnittstumorgroße wurden von jeder Studie die Anzahl der Patienten mit der für die jeweilige Studie angegebenen Durchschnittstumorgroße multipliziert. Die so für jede Studie erhaltenen Werte wurden addiert und anschließend durch die Gesamtanzahl der Patienten aller Studien des jeweiligen Therapieverfahrens, geteilt. Es wurde also das gesamte arithmetische Mittel der Durchschnittstumorgroße aus allen Studien zu einem Therapieverfahren mit folgender Formel gebildet (Weber 1986):

$$\bar{x} = \frac{n_1 * \bar{x}_1 + n_2 * \bar{x}_2 + n_3 * \bar{x}_3 + \dots + n_n * \bar{x}_n}{n} \quad (2)$$

n = Anzahl der Patienten; x = arithmetisches Mittel der einzelnen Studie

4.2.3 Berechnung der Prozentwerte Child Pugh A, B, C

Für alle ausgewerteten Studien eines Therapieverfahrens wurden die prozentualen Anteile der Patienten ohne und mit Child-Pugh-Score A, B und C berechnet. Dazu wurde jeweils die absolute Zahl der Patienten aller Studien eines Therapieverfahrens mit Child A, B oder C und ohne Child-Pugh-Score durch ein Hundertstel der gesamten Anzahl der mit einem Verfahren behandelten Patienten geteilt. Das Ergebnis ist der prozentuale Anteil der jeweiligen Patientengruppe mit Child A, B oder C oder ohne Child-Pugh-Score von allen Patienten, die mit dem Verfahren behandelt wurden.

4.2.4 Exponentialverteilung als Grundlage zum statistischen Vergleich der Überlebenszeiten

Um die Überlebenszeiten statistisch vergleichen und bewerten zu können, kann ein parametrisches Verfahren wie z.B. die Exponentialverteilung genutzt werden (Hedderich and Sachs 2012).

Es wird davon ausgegangen, dass die Überlebenskurven den Verlauf einer Exponentialfunktion haben.

Die Exponentialfunktion ist dadurch gekennzeichnet, dass sie eine zeitlich konstante Hazard-Rate bzw. ein konstantes Lambda hat. Es wird also gesagt, dass in einem gleichen Zeitraum der gleiche Anteil der Patienten stirbt (Trampisch and Windeler 1997).

Als Ausgangspunkt zum weiteren statistischen Vergleich wird folgende Formel als Grundlage der Verteilung der Überlebenszeiten angenommen.

$$S(t) = \exp(-\lambda t) \quad (3)$$

t = ein bestimmter Zeitpunkt; S(t) = Überlebensrate zum Zeitpunkt t

Lambda (λ) ist der Parameter welcher die mittlere Überlebensdauer kennzeichnet, bzw. Steilheit der Überlebenskurve angibt (Hedderich and Sachs 2012). Dieser muss für jede Studie berechnet werden um weitere statistische Vergleiche durchführen zu können.

Der Lambda-Wert ist mit dem Hazard-Wert bzw. mit der momentanen Sterberate gleichzusetzen (Trampisch and Windeler 1997).

4.2.5 Berechnung von Lambda

4.2.5.1 Berechnung von Lambda mit Overall Survival (Berechnung von Lambda mit S(t))

Zur Berechnung des Parameter Lambda mit dem OS muss (3) nach Lambda umgestellt werden:

$$S(t) = \exp(-\lambda t) \quad \Leftrightarrow$$

$$\ln[S(t)] = -\lambda t \quad \Leftrightarrow$$

$$\ln[S(t)]/t = -\lambda \quad \Leftrightarrow$$

$$\boxed{- (\ln[S(t)]/t) = \lambda} \quad (4)$$

Durch Einsetzen von t und S(t) in (4) kann somit Lambda berechnet werden.

Beispiel: Wenn OS1 = 50% dann wird für t=1 und S(t)=0,5 in (4) eingesetzt und ergibt

$\lambda = 0,69$.

4.2.5.2 Berechnung von Lambda mit Mean Overall Survival

War bei einer Studie keine Überlebensrate zu einem bestimmten Zeitpunkt (kein OS), sondern eine durchschnittliche Überlebenszeit (Mean overall survival) angegeben, wurde Lambda mit folgender Formel berechnet (Collett 1994):

$$\boxed{\text{Mean overall Survival} = 1/\lambda} \quad (5)$$

Diese Formel wurde nun nach Lambda umgestellt:

$$\boxed{1/\text{Mean overall Survival} = \lambda} \quad (6)$$

Für Mean overall Survival wurde dabei ein Wert als Zeit in Jahren eingesetzt.

4.2.6 Berechnung der Varianz

Um für jedes Therapieverfahren einen Gesamtwert für Lambda berechnen zu können, musste zuvor für jede Studie die Varianz berechnet werden.

Mit folgender Formel wurde für jede Studie die Varianz (VAR) berechnet (Hedderich and Sachs 2012, Blettner and Schlattmann 2005):

$$VAR = \sigma^2 = 1/\lambda^2 \quad (7)$$

4.2.7 Berechnung des Gesamt-Lambdawertes

Zuerst wurde die Gewichtung (W) für jedes Lambda jeder Studie mit folgender Formel berechnet (Blettner and Schlattmann 2005):

$$W_i = \frac{\frac{1}{\sigma_i^2}}{\sum \frac{1}{\sigma_i^2}} \quad (8)$$

Anschließend wurde zur Berechnung des Gesamt-Lambdas folgende Formel genutzt:

$$\text{Gesamt } \lambda = (\lambda_1 * W_1) + (\lambda_2 * W_2) \dots + (\lambda_n * W_n) \quad (9)$$

4.2.8 Berechnung des Hazard Ratio

Das Hazard Ratio wurde mit folgender Formel berechnet:

$$\text{Hazard Ratio} = h(t)' / h(t) \quad (10)$$

Dabei ist $h(t)$ der Hazard- bzw. Lambdawert der einen und $h(t)'$ der Hazard- bzw. Lambdawert der andere der beiden Studien, die miteinander verglichen werden (Zwiener et al. 2011).

Anhand der Hazard Ratios wurden die Studien indirekt miteinander verglichen.

5. Ergebnisse

5.1 Übersichtstabellen

Studie	Anzahl Patienten	Mean Age (Jahre)	Mean Tumor Size (cm)	Kein Child	Child A	Child B	Child C	λ	Varianz	Grundlage der λ Berechnung
Collettini et al. 2012	35	67,8	7,1	0	23	12	0	0,78	1,64	Mean OS (1,28 Jahre, 15,4 Monate)
Mohnike et al. 2010	83	67,6	5,8	0	53	30	0	0,45	4,93	OS1 (0,64)
Schulze-Geisthövel 2011	17	73,4	5	0	11	6	0	0,27	13,7	OS1 (0,765)
Gesamt	135			0	87	48	0	0,66		
Werte in %	100			0,00	64,44	35,56	0,00			
Durchschnitt		68,38	6,04							

Tabelle 1: Studien Brachytherapie

Studie	Anzahl Patienten	Mean Age (Jahre)	Mean Tumor Size (cm)	Kein Child	Child A	Child B	Child C	λ	Varianz	Grundlage der λ Berechnung
Dong et al. 2003	234	54,8	4,1	0	24	207	3	0,03	918,27	OS1 (0,927)
Kawamoto et al. 2005	69	64,4	2,26	0	36	28	5	0,03	976,56	OS3 (0,8)
Liang et al. 2005	288	54,8	3,75	0	54	214	20	0,03	976,56	OS1 (0,93)
Ohmoto et al. 2009	49	64	1,7	0	31	14	4	0,12	73,05	OS1 (0,89)
Sakaguchi et al. 2009	142	64,9	2,28	0	86	56	0	0,02	2500	OS2 (0,96)
Seki et al. 2000	24	64	2	0	21	3	0	0,03	1275,51	OS3 (0,92)
Takami et al. 2012	719	67,6	2,69	0	503	216	0	0,02	1890,36	OS1 (0,977)
Liu et al. 2013	80	56	4,6	0	68	12	0	0,21	22,89	OS1 (0,811)
Gesamt	1605			0	823	750	32	0,175		
Werte in %	100			0,00	51,28	46,73	1,99			
Durchschnitt		62,32	3,09							

Tabelle 2: Studien Mikrowellenablation

Studie	Anzahl Patienten	Mean Age (Jahre)	Mean Tumor Size	Kein Child	Child A	Child B	Child C	λ	Varianz	Grundlage der λ Berechnung
Abu-Hilal et al. 2008	34	65	3	0	27	7	0	0,19	28,91	OS1 (0,83)
Berber et al. 2005	55	62,3	4,1	0	28	16	11	0,25	16,26	OS1 (0,78)
Chen et al. 2005	256	56,8	3,8	0	150	94	12	0,18	29,86	OS1 (0,833)
Cho et al. 2005	99	58	3,1	0	99	0	0	0,04	504,83	OS1 (0,958)
Choi et al. 2007	570	58,5	2,59	51	359	160	0	0,05	416,49	OS1 (0,952)
Guglielmi et al. 2007	98	67	3,8	0	55	43	0	0,27	14,24	OS1 (0,767)
Hansler et al. 2007	37	69,3	3,9	1	21	15	0	0,29	12,06	OS1 (0,75)
Hiraoka 2009	63	78,3	2,09	0	44	19	0	0,09	132,12	OS1 (0,917)
Subgroub	143	64,2	2,07	0	107	36	0	0,07	204,08	OS1 (0,932)
Hong, Lee et al. 2005	55	59,1	2,4	7	48	0	0	0,11	84,17	OS3 (0,722)
Khan et al. 2007	92	58	1,9	0	87	5	0	0,09	113,17	OS1 (0,91)
Subgroup	63	61	2,2	0	54	8	1	0,12	73,05	OS1 (0,89)
Subgroup	25	65	3,6	0	22	3	0	0,21	22,46	OS1 (0,81)
Subgroup	48	57	3,9	0	45	2	1	0,08	145,16	OS1 (0,92)
Lencioni 2003	52	67	2,8	0	45	7	0	0,01	10000	OS2 (0,98)
Lin et al. 2004	52	62	2,9	0	41	11	0	0,11	90,7	OS1 (0,9)
N'Kontchou et al. 2009	235	65	2,9	0	200	35	0	0,17	34,6	OS3 (0,6)
Ohmoto 2008	34	67	1,6	0	20	11	3	0,11	79,72	OS3 (0,7)
Rossi et al. 2000	62	68,1	4,7	0	48	14	0	0,14	51,76	OS1 (0,87)
Sakaguchi et al. 2009	249	65,6	2,48	0	147	98	4	0,01	5917,16	OS2 (0,975)
Shiina 2011	1170	68,3	2,54	0	868	291	11	0,1	98,03	OS5 (0,602)
Tateishi et al. 2005	319	67,4	2,6	0	221	94	4	0,05	342,94	OS1 (0,947)
Subgroup	345	66,6	2,6	0	225	111	9	0,09	135,21	OS1 (0,918)
Yang et al. 2006	41	57,9	3,8	0	21	18	2	0,12	71,82	OS1 (0,889)
Gesamt	4197			59	2982	1098	58	0,201		
Werte in %	100			1,41	71,05	26,16	1,38			
Durchschnitt		64,54	2,34							

Tabelle 3: Studien Radiofrequenzablation

Studie	Anzahl Patienten	Mean Age (Jahre)	Mean Tumor Size (cm)	Kein Child	Child A	Child B	Child C	λ	Varianz	Grundlage der λ Berechnung
Abu-Hilal et al. 2008	34	67	3,8	0	25	9	0	0,09	113,17	OS1 (0,91)
Bismuth et al. 1995	68	48	8,8	68	0	0	0	0,3	11,41	OS1 (0,744)
Cho et al. 2005	61	57	3,4	0	61	0	0	0,02	3460,21	OS1 (0,983)
Dupont-Bierre et al. 2005	84	65	8,55	84	0	0	0	0,25	15,87	OS1 (0,778)
Hong et al. 2005	93	49,2	2,5	18	75	0	0	0,02	2267,57	OS1 (0,979)
Laurent et al. 2005	108	64	9,3	108	0	0	0	0,2	25,25	OS3 (0,55)
Gesamt	448			278	161	9	0	0,253		
Werte in %	100			62,05	35,94	2,01	0,00			
Durchschnitt		57,96	6,45							

Tabelle 4: Studien Leberresektion

5.2 Vergleich Brachytherapie mit Mikrowellenablation

Das Durchschnittsalter lag bei den Patienten, die mit BT behandelt wurden, bei 68,38 Jahre und somit durchschnittlich 6,06 Jahre höher als bei den Patienten die mit MWA behandelt wurden, welche ein durchschnittliches Alter von 62,32 Jahren hatten (siehe Tabelle 5).

Die durchschnittliche Tumorgröße bei den Patienten, die mit BT behandelt wurden, war 6,04 cm und damit 2,95 cm größer als bei den Patienten, die mit MWA behandelt wurden und eine durchschnittliche Tumorgröße von 3,09 cm hatten (siehe Tabelle 5).

Die Verteilung des Child-Pugh-Score ist bei den 135 Patienten, die mit BT behandelt wurden 64,44% Child A, 35,56% Child B und 0,00% Child C. Bei MWA mit insgesamt 1605 Patienten 51,28% Child A, 46,73% Child B und 1,99% Child C (siehe Tabelle 5).

Der Gesamtwert von Lambda ist bei den BT-Studien 0,66 und bei den MWA-Studien 0,175 (siehe Tabelle 5).

Das Hazard Ratio für die mit BT behandelten Patienten ist 3,77 im Vergleich mit den mit MWA behandelten Patienten (siehe Tabelle 6).

Damit ist die statistische Wahrscheinlichkeit der mit BT behandelten Patienten im Verlauf der Studie zu sterben 3,77mal so groß wie bei den Patienten, die mit MWA behandelt wurden.

5.3 Vergleich Brachytherapie mit Radiofrequenzablation

Das Durchschnittsalter lag bei den Patienten, die mit BT behandelt wurden, bei 68,38 Jahre und somit durchschnittlich 3,84 Jahre höher als bei den Patienten die mit RFA behandelt wurden, welche ein durchschnittliches Alter von 64,54 Jahren hatten (siehe Tabelle 5).

Die durchschnittliche Tumorgroße bei den Patienten, die mit BT behandelt wurden, war 6,04 cm und damit 3,7 cm größer als bei den Patienten, die mit RFA behandelt wurden und eine durchschnittliche Tumorgroße von 2,34 cm hatten (siehe Tabelle 5).

Die Verteilung des Child-Pugh-Score bei den 135 Patienten, die mit einer BT behandelt wurden, ist 64,44% Child A, 35,56% Child B und 0,00% Child C. Bei RFA mit insgesamt 4197 Patienten 71,05% Child A, 26,16% Child B, 1,28% Child C und 1,41% ohne Child-Pugh-Score (siehe Tabelle 5).

Der Gesamtwert von Lambda ist bei den BT-Studien 0,66 und bei den RFA-Studien 0,201 (siehe Tabelle 5).

Das Hazard Ratio für die mit BT behandelten Patienten ist 3,28 im Vergleich mit den mit RFA behandelten Patienten (siehe Tabelle 6).

Damit ist die statistische Wahrscheinlichkeit der mit BT behandelten Patienten im Verlauf der Studie zu sterben 3,28mal so groß wie bei den Patienten, die mit RFA behandelt wurden.

5.4 Vergleich Brachytherapie mit Leberresektion

Das Durchschnittsalter lag bei den Patienten, die mit BT behandelt wurden, bei 68,38 Jahre und somit durchschnittlich 10,42 Jahre höher als bei den Patienten die mit LR behandelt wurden, welche ein durchschnittliches Alter von 57,96 Jahren hatten (siehe Tabelle 5).

Die durchschnittliche Tumorgroße bei den Patienten, die mit BT behandelt wurden, war 6,04 cm und damit 0,41 cm kleiner als bei den Patienten, die mit LR behandelt wurden und eine durchschnittliche Tumorgroße von 6,45 cm hatten (siehe Tabelle 5).

Die Verteilung des Child-Pugh-Score ist bei den 135 Patienten, die mit BT behandelt wurden ist 64,44% Child A, 35,56% Child B und 0,00% Child C. Bei LR mit insgesamt 448 Patienten 35,94% Child A, 2,01% Child B, 0% Child C und 62,05% ohne Child-Pugh-Score (siehe Tabelle 5).

Der Gesamtwert von Lambda ist bei den BT-Studien 0,66 und bei den LR-Studien 0,253 (siehe Tabelle 5).

Das Hazard Ratio für die mit BT behandelten Patienten ist 2,61 im Vergleich mit den mit LR behandelten Patienten (siehe Tabelle 6).

Damit ist die statistische Wahrscheinlichkeit der mit BT behandelten Patienten im Verlauf der Studie zu sterben 2,61mal so groß wie bei den Patienten die mit Leberresektion behandelt wurden.

5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

	Anzahl Patienten	Mean Age (Jahre)	Mean Tumor Size (cm)	Kein Child	Child A	Child B	Child C	Gesamt Lambda (λ)
BT	135	68,38	6,04	0,00%	64,44%	35,56%	0,00%	0,66
MWA	1605	62,32	3,09	0,00%	51,28%	46,73%	1,99%	0,175
RFA	4197	64,54	2,34	1,41%	71,05%	26,16%	1,38%	0,201
LR	448	57,96	6,45	62,05%	35,94%	2,01%	0,00%	0,253

Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse (Durchschnittswerte)

	Hazard Ratio
BT/MWA	3,77
BT/RFA	3,28
BT/LR	2,61

Tabelle 6: Hazard Ratios

Nach Betrachtung aller Studien zeigt sich, dass die BT-Studien den höchsten gesamten Hazard- Wert bzw. die höchste momentane Sterberate (Lambda) haben. Auch das Alter der mit BT behandelten Patienten ist mit 68,38 Jahren im Durchschnitt am höchsten. Der durchschnittliche Tumordurchmesser ist mit 6,04 cm bei den BT-Studien nach den LR-Studien mit 6,45 cm am größten (siehe Tabelle 5).

Bei den BT-Studien wurde allen Patienten ein Child-Pugh-Score zugeordnet.

Insgesamt haben die BT-Studien mit insgesamt 135 Patienten die wenigsten Studienteilnehmer.

Das Hazard Ratio für die mit BT behandelten Patienten ist im Vergleich zu den mit anderen Verfahren behandelten Patienten am höchsten (BT/MWA: 3,77; BT/RFA: 3,28; BT/LR: 2,61) (siehe Tabelle 6).

Es zeigt sich also, dass die mit BT behandelten Patienten im Vergleich zu den mit MWA, RFA und LR behandelten Patienten das größte Risiko haben während des Verlaufes der Studie zu sterben.

6. Diskussion

6.1 Methodische Probleme

Bei dem methodischen Umgang mit den Studien gab es einige Probleme welche im Folgenden diskutiert werden.

6.1.1 Nicht miteinbezogene Studien

Studien, welche andere Endpunkte als das Gesamtüberleben (OS) hatten und oder keine Angaben zur durchschnittlichen Tumorgroße und oder zum durchschnittlichen Alter der Patienten machten, wurden in diese Arbeit nicht miteinbezogen. Dadurch wurden einige ansonsten verwendbar erscheinende Studien aussortiert.

6.1.2 Berechnungen

Nicht bei allen Studien stand der OS1 zur Berechnung des Parameters Lambda zur Verfügung. Daher wurde Lambda teilweise aus anderen OS-Werten wie z.B. OS2 oder OS3 berechnet. Stand der OS1 allerdings zur Verfügung aber hatte einen Wert von 100%, so wurde der nächste angegebene OS-Wert zur Berechnung genutzt, da sonst bei einem OS1 von 100% das berechnete Lambda einen Wert von Null hätte.

6.1.3 Messungenauigkeit

Es wurde bei manchen Studien, welche im Text selber keine Angabe zum OS machten, der Wert aus den grafischen Darstellungen der Kaplan-Meier-Kurven abgelesen. Dadurch kommt es zu einem geringen Messfehler, welcher auf das Gesamtergebnis allerdings kaum Einfluss zu haben scheint und deshalb im weiteren Verlauf vernachlässigt wurde.

6.1.4 Sprache der Studien

Einige, nicht komplett in englisch oder deutsch verfasste Studien, wurden mit in diese Arbeit einbezogen. Bei diesen Studien wurde nur der in englische Sprache verfasste Abstract berücksichtigt.

6.2 Einflussfaktoren auf die Ergebnisse

Die Zusammenfassung der Studien zeigt, dass die mit BT behandelten Patienten den höchsten Hazard-Wert, also die höchste momentane Sterberate, haben und damit im Vergleich zu den anderen Studien auch das höhere Hazard Ratio aufweisen. Im Folgenden werden die Gründe und Einflussfaktoren für dieses Ergebnis diskutiert.

6.2.1 Anzahl der Studien

Ein Problem bei dem Vergleich war darüber hinaus die nur geringe Anzahl der nutzbaren Studien zur BT. Während es zur BT gerade mal drei Studien gab, welche verwendbar erschienen, so standen auf der anderen Seite zur MWA 8, zur LR 6 und zur RFA sogar 19 Studien zur Verfügung. Durch die nur geringe Anzahl der Studien zur BT fallen die einzelnen Studien beim gesamten Ergebnis der BT-Studien stärker ins Gewicht. So hat dort eine Studie mit einem schlechteren Hazard-Wert einen viel größeren Einfluss auf das gesamte Ergebnis. Die nur geringe Anzahl der zur BT genutzten Studien scheint einen Einfluss auf das Gesamtergebnis zu haben, da dieses Verfahren in Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit den schlechtesten Hazard-Wert hat.

Die MWA und die RFA, bei welcher die meisten Studien vorhanden waren, haben dagegen mit 0,175 und 0,201 die niedrigsten Hazard-Werte.

6.2.2 Anzahl der Patienten

Die Studien zur BT hatten zusammen mit 135 die wenigsten behandelten Patienten. Diese nur geringe Anzahl scheint einen Einfluss auf den Hazard-Wert zu haben, da die Studien der MWA mit 1605, der RFA mit 4197 und der LR mit 448 Patienten deutlich mehr Patienten behandeln und darüber hinaus geringere Hazard-Werte haben. Dabei haben die Studien der MWA und RFA, welche die meisten Patienten haben, auch die niedrigsten gesamte Hazard-Werte (siehe Tabelle 5).

6.2.3 Alter der Patienten

Das Alter war mit 68,38 Jahre im Durchschnitt bei den mit BT behandelten Patienten am höchsten. Am jüngsten waren die Patienten der LR Studien mit durchschnittlich 57,96 Jahren und die mit MWA behandelten Patienten mit 62,32 Jahren. Hier zeigt sich ein möglicher Einfluss des Alters auf den Hazard-Wert, da dieser bei den MWA- und LR-Studien deutlich unter dem Gesamt-Hazard-Wert der BT-Studien liegt.

6.2.4 Durchmesser

Bei den unterschiedlichen Methoden ist aufgrund der unterschiedlichen durchschnittlichen Tumordurchmesser (LR 6,45 cm, BT 6,04 cm, MW 3,09 und RFA 2,34) die direkte Vergleichbarkeit erschwert.

Auch hier wird ein möglicher Einfluss des Tumordurchmessers auf den Hazard-Wert deutlich, da der Durchmesser bei den MWA- und RFA-Studien mit durchschnittlich 3,09 und 2,34 cm nur etwa die Hälfte des Durchmessers der mit BT und LR behandelten Tumoren beträgt und dabei gleichzeitig die Hazard-Werte von MWA und RFA die geringsten sind.

6.2.5 Leberzirrhose (Child-Pugh-Score)

Die Patienten, die mit RFA oder LR behandelt wurden, haben eine, im Durchschnitt, prognostisch bessere Verteilung der Child-Pugh-Scores, als die mit BT behandelten Patienten. Bei diesen, mit RFA und LR behandelten Patienten, liegt auch der Hazard-Wert niedriger als bei den mit BT behandelten Patienten (siehe Tabelle 5).

Es wird deutlich, dass ein prognostisch besserer Child-Pugh-Score mit einer niedrigeren momentanen Sterberate (Hazard-Wert) einhergeht. Dies scheint ein weiterer Grund für das im Vergleich zur BT bessere Ergebnis der RFA und LR sein.

Nur bei den mit MWA behandelten Patienten, ist die durchschnittliche Verteilung der Child-Pugh-Scores prognostisch schlechter als bei den mit BT behandelten Patienten. Trotzdem hat auch die MWA einen niedrigeren Hazard-Wert als die BT, was aber unter anderem eher darauf zurückzuführen ist, dass die mit MWA behandelten Patienten einen nur etwa halb so großen durchschnittlichen Tumordurchmesser haben, wie bei den mit BT behandelten Patienten (siehe Tabelle 5).

6.3 Bewertung der Ergebnisse/ Aussagekraft der Ergebnisse

Aus allen ausgewerteten Studien wurden lediglich das Alter der Patienten, der Tumordurchmesser sowie der Grad der Leberzirrhose berücksichtigt.

Andere auf den Harzard-Wert Einfluss nehmende Faktoren wie Vorbehandlung der Patienten, Metastasen, Anzahl der Tumoren, Komorbiditäten usw. konnten aus Mangel an Informationen bei diesem Vergleich nicht mitberücksichtigt werden. Hierzu fehlten häufig die Angaben in den Studien.

Diese Tatsache vermindert die Aussagekraft des Ergebnisses, sodass aufgrund des hohen gesamt Hazard-Wertes bei den mit BT behandelten Patienten nicht sicher auf eine niedrigere Effektivität der BT geschlossen werden kann.

7. Schlussfolgerung

Nach Auswertung der insgesamt 36 Studien zu den vier Therapieverfahren kann keines mit Sicherheit als überlegen bezeichnet werden. Zu groß waren dabei die Einflüsse der verschiedenen Faktoren wie Tumordurchmesser und Grad der Leberzirrhose auf den Hazard-Wert. Das größte Problem bei dem Vergleich stellte dabei die Unterschiedlichkeit der Werte dieser Parameter bei den verschiedenen Studiengruppen dar. Diese gehen dabei zum Teil so weit auseinander, sodass nicht klar gesagt werden kann, ob der Hazard-Wert mehr von dem Therapieverfahren selbst oder aber von anderen Faktoren wie z.B. dem Tumordurchmesser oder dem Grad der Leberzirrhose abhängt.

In Hinblick zum Verfahren der BT lässt sich jedoch sagen, dass dieses eine Therapiemöglichkeit bei der Behandlung des HCC ist, welche wegen der, im Vergleich zu den anderen Verfahren, geringen Anzahl verfügbarer Studien momentan eher nicht ausreichend beurteilt werden kann. Einzelne Studien wie Mohnike et al. 2010 weisen allerdings darauf hin, dass auch dieses Verfahren bei richtiger Indikationsstellung sinnvoll angewendet werden kann, besonders bei Lebertumoren, welche als nicht resektabel angesehen werden. Die BT sollte somit als mögliche Alternative häufiger vorgeschlagen und mehr diskutiert werden.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abu-Hilal, M., et al. 2008. "Surgical resection versus radiofrequency ablation in the treatment of small unifocal hepatocellular carcinoma." J Gastrointest Surg **12**(9): 1521-1526.
- Baenkler, H.-W., et al. 2010. Kurzlehrbuch Innere Medizin. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
- Berber, E., et al. 2005. "Predictors of survival after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatocellular cancer: a prospective study." Surg Endosc **19**(5): 710-714.
- Birth, M., et al. 2010. Hepatobiliäre und Pankreastumoren Interdisziplinäres Vorgehen. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.
- Bismuth, H., et al. 1995. "Surgical Treatment of Hepatocellular Carcinomas in Noncirrhotic Liver: Experience with 68 Liver Resections." World Journal of Surgery **19**(1): 35-41.
- Blettner, M. and P. Schlattmann 2005. Meta-Analysis in Epidemiology. In: Ahrens, W. and Pigeot, I. Hrsg. Handbook of Epidemiology. Berlin, Springer, 829-858
- Castaing, D., et al. 2007. Leberchirurgie und Chirurgie der portalen Hypertonie. München, Elsevier.
- Chen, M. H., et al. 2005. "Long term (5 years) outcome of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in 256 cases." Journal of Peking University (Health Sciences) **37**(6).
- Cho, C. M., et al. 2005. "The Comparative Result of Radiofrequency Ablation versus Surgical Resection for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma." The Korean Journal of Hepatol **11**(1): 59-71.
- Choi, D., et al. 2007. "Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series." Eur Radiol **17**(3): 684-692.
- Collett, D. 1994. Modelling Survival Data in Medical Research. London, Chapman & Hall.

- Colletini, F., et al. 2012. "Hepatocellular carcinoma: computed-tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) ablation of large (5-7 cm) and very large (>7 cm) tumours." Eur Radiol **22**(5): 1101-1109.
- Dong, B., et al. 2003. "Percutaneous Sonographically Guided Microwave Coagulation Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Results in 234 Patients." American Journal of Roentgenology **180**(6): 1547-1555.
- Dupont-Bierre, E., et al. 2005. "Resection of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: analysis of risk factors for survival." J Am Coll Surg **201**(5): 663-670.
- Görich, J. and H. J. Brambs 2001. Interventionelle minimal-invasive Radiologie. Stuttgart New York, Georg Thieme Verlag.
- Greten, H., et al. 2010. Innere Medizin. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Guglielmi, A., et al. 2007. "Radio frequency ablation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic factors for survival." J Gastrointest Surg **11**(2): 143-149.
- Haller, F. 2008. Chirurgische Behandlung maligner primärer Lebertumoren [Dissertation]. Regensburg: Universität Regensburg
- Hansler, J., et al. 2007. "Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation (RFA) using saline-perfused (wet) needle electrodes for the treatment of hepatocellular carcinoma--long term experience." Ultraschall Med **28**(6): 604-611.
- Hedderich, J. and L. Sachs 2012. Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag
- Helmberger, T. 2010. "Interventionelle Verfahren bei Lebermetastasen." Der Chirurg **6**: 542-550.
- Hiraoka, A., et al. 2010. "Radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma in elderly patients." J Gastroenterol Hepatol **25**(2): 403-407.
- Hoffmann, R., et al. 2012. "Mikrowellenablation - Neue Systeme, neue Einsatzgebiete?" Radiologe **1**: 22-28.

- Hong, S. N., et al. 2005. "Comparing the Outcomes of Radiofrequency Ablation and Surgery in Patients With a Single Small Hepatocellular Carcinoma and Well-Preserved Hepatic Function." J Clin Gastroenterol **39**(3): 247-252.
- Khan, M. R., et al. 2007. "Comparison of Percutaneous and Surgical Approaches for Radiofrequency Ablation of Small and Medium Hepatocellular Carcinoma." ARCH SURG **142**(12): 1136-1143.
- Kawamoto, C., et al. 2005. "Long-term outcomes for patients with solitary hepatocellular carcinoma treated by laparoscopic microwave coagulation." Cancer **103**(5): 985-993.
- Laurent, C., et al. 2005. "Prognostic factors and longterm survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from noncirrhotic liver." J Am Coll Surg **201**(5): 656-662.
- Lencioni, R. A., et al. 2003. "Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Randomized Comparison of Radio-frequency Thermal Ablation versus Percutaneous Ethanol Injection." Radiology **228**(1): 235-240.
- Liang, P., et al. 2005. "Prognostic Factors for Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma after Percutaneous Microwave Ablation." Radiology **235**(1): 299-307.
- Lin, S.-M., et al. 2004. "Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm." Gastroenterology **127**(6): 1714-1723.
- Liu, Y., et al. 2013. "Percutaneous microwave ablation of larger hepatocellular carcinoma." Clin Radiol **68**(1): 21-26.
- Mohnike, K., et al. 2010. "Computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy in hepatocellular carcinoma: safety, efficacy, and effect on survival." Int J Radiat Oncol Biol Phys **78**(1): 172-179.
- N'Kontchou, G., et al. 2009. "Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis." Hepatology **50**(5): 1475-1483.

- Ohmoto, K., et al. 2009. "Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas." J Gastroenterol Hepatol **24**(2): 223-227.
- Ricke, J. 2004. "Interventionelle Therapie von Lebermetastasen." Z Gastroenterol **42**: 1321-1328.
- Rossi, S., et al. 2000. "Percutaneous Radio-frequency Thermal Ablation of Nonresectable Hepatocellular Carcinoma after Occlusion of Tumor Blood Supply." Radiology **217**(1): 119-126.
- Sakaguchi, H., et al. 2009. "Endoscopic thermal ablation therapies for hepatocellular carcinoma: a multi-center study." Hepatol Res **39**(1): 47-52.
- Schulze-Geisthövel, A. L. 2011. Vergleich der Effektivität von CT-gesteuerter Brachytherapie gegenüber transarterieller Chemoembolisation bei Patienten mit inoperablem HCC: Interimsanalyse zur endgültigen Fallzahlplanung einer randomisierten Phase-III-Studie [Dissertation]. Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität
- Seki, S., et al. 2000. "Laparoscopic Microwave Coagulation Therapy for Hepatocellular Carcinoma." Endoscopy **32**(8): 591–597.
- Shiina, S., et al. 2012. "Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors." Am J Gastroenterol **107**(4): 569-577; quiz 578.
- Strnad, V. 2010. Praktisches Handbuch der Brachytherapie. Bremen, UNI-MED Verlag.
- Takami, Y., et al. 2012. "Evaluation of intraoperative microwave coagulo-necrotic therapy (MCN) for hepatocellular carcinoma: a single center experience of 719 consecutive cases." J Hepatobiliary Pancreat Sci.
- Tateishi, R., et al. 2005. "Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases." Cancer **103**(6): 1201-1209.
- Trampisch, H. J. and J. Windeler (1997). Medizinische Statistik. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.
- Vogl, T. J. 2011. Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.

- Weber, E. 1986. Grundriss der Biologischen StatistikAnwendungen der mathematischen Statistik in Forschung, Lehre und Praxis. Jena, VEB Gustav Fischer Verlag Jena.
- Wiggermann, P., et al. 2012. "Radiofrequenzablation – ist eine Technik am Ende?" Radiologe **1** 9-14.
- Yang, W., et al. 2006. "Radiofrequency ablation of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: therapeutic efficacy on early- and late-phase recurrence." American Journal of Roentgenology **186**(5 Suppl): S275-283.
- Zwiener, I., et al. 2011. "Überlebenszeitanalyse, Teil 15 der Serie zur Bewertung Wissenschaftlicher Publikationen." Deutsches Ärzteblatt **108**(10): 163-169.

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CT gesteuerte Brachytherapie im Afterloading-Verfahren.....	10
--	----

10.Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studien Brachytherapie.....	26
Tabelle 2: Studien Mikrowellenablation.....	26
Tabelle 3: Studien Radiofrequenzablation.....	27
Tabelle 4: Studien Leberresektion.....	28
Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse.....	32
Tabelle 6: Hazard Ratios.....	32

11. Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung des Durchschnittsalters.....	21
Formel 2: Berechnung der DurchschnittstumorgroÙe.....	21
Formel 3: Exponentialverteilung.....	22
Formel 4: Berechnung von Lambda mit Overall Survival.....	23
Formel 5: Berechnung von Lambda mit Mean Overall Survival	23
Formel 6: Berechnung von Lambda mit Mean Overall Survival (umgeformt).....	23
Formel 7: Berechnung der Varianz.....	24
Formel 8: Berechnung der Gewichtung.....	24
Formel 9: Berechnung des Gesamt-Lambdawertes.....	24
Formel 10: Berechnung des Hazard Ratio.....	25

12. Anhang

12.1 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. Peter Schlattmann

Dr. Chie Hee Cho

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 10.06.2014

12.2 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Herbert Witte, Direktor des Instituts für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation des Universitätsklinikums Jena für die Möglichkeit der Promotion an seinem Institut.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Peter Schlattmann vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation des Universitätsklinikums Jena für die Vergabe des interessanten Themas und gute Betreuung der Promotion.

Mein besonderer Dank geht an Frau Dr. Chie Hee Cho vom Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie II des Universitätsklinikums Jena für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Außerdem danke ich meinen Eltern, meiner Familie und allem meinen Freunden.